



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SIMONE SANTANA VIANA

**MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA:
RESULTADOS DE UMA COORTE DE 35 ANOS NA REGIÃO
NORDESTE DO BRASIL**

Aracaju

2015

SIMONE SANTANA VIANA

**MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: RESULTADOS
DE UMA COORTE DE 35 ANOS NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito à obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Estudo Clínicos e Laborato-
riais em Saúde.

Orientadora: Prof.^a DR.^a ROSANA CIPOLOTTI

Aracaju

2015

SIMONE SANTANA VIANA

**MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: RESULTADOS DE UMA
COORTE DE 35 ANOS NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito à obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde.

COMISSÃO JULGADORA:

1º Examinador

2º Examinador

3º Examinador

4º Examinador

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rosana Cipolotti

Aracaju, outubro de 2015.

Aos pequenos pacientes que, mesmo
ocupados na dor e sofrimento extremos,
ainda encontram tempo para sorrir.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”.

Cora Coralina

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre ilumina meu caminho. Sem ele nada disso seria possível.

Ao meu esposo Wilson, sempre pronto para ajudar em todas as horas que precisei, e por suportar meus momentos de ansiedade e estresse. Amo você!

Aos meus pais e a minha família que sempre entenderam meus momentos de ausência. O amor de vocês tornou esse caminho bem mais fácil.

Aos pacientes que voluntariamente participaram do trabalho, meu agradecimento eterno.

À Rosana Cipolotti, muito mais que orientadora. Uma amiga de sempre e para sempre. Sua disponibilidade irrestrita, sua forma crítica, inteligente e criativa de organizar as ideias, foram determinantes na construção deste trabalho. Que venham muitos outros por aí!!!

À Margareth Rangel (i.m.), responsável pelos primeiros passos desse trabalho. Você permanecerá eternamente em nossas lembranças e nos nossos corações.

Um agradecimento especial para Leyla Lima, que participou diretamente deste trabalho, desde o início. Sua ajuda foi imprescindível e nunca vou poder esquecer sua paciência e disponibilidade em todos os momentos que precisei. Conte sempre comigo. Hoje você é uma amiga querida!!

À Juliana Brito, nossa pupila que virou uma amiga. Obrigada pela ajuda na coleta dos dados e pelo incentivo e carinho de sempre.

À Carol Dantas, André Cardoso, Carlson Cerqueira e a Yves Silva Santos pela valiosa ajuda na coleta de dados. Torço por vocês!

À enfermagem do ambulatório e da enfermaria do Centro de Oncologia, pela colaboração, amizade e parceria.

À Associação dos Voluntários a Serviço da Oncologia em Sergipe (AVOSOS) na pessoa de Sara, assistente social, sempre muito atenciosa. Obrigada pela ajuda na coleta dos dados.

Aos colegas da equipe de oncologia pediátrica (Anselmo, Carol, Osvaldo, Pérola, Richer e Venâncio) pela colaboração e apoio.

À Maria do Carmo (Tia Carminha), pelo carinho, apoio e ajuda na coleta de dados.

A Clínica OncoHematos pela colaboração no acesso aos dados.

Á banca de qualificação, Kleyton Bastos, Elenilde Gomes e Paulo Ricardo Saquete pela ajuda e sugestões essenciais na elaboração da versão final da tese.

A todos que direta e indiretamente contribuíram para realização desse trabalho.

Muito obrigada!

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH (Hormônio adrenocorticotrófico)

ALT (Alanina Amino Transaminase)

AST (Aspartato Amino Transaminase)

GBTLI-99 (Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância)

GC (Glicocorticoide)

HG (Hiperglicemia)

IR (Indução da Remissão)

LLA (Leucemia Linfoide Aguda)

LMA (Leucemia Mieloide Aguda)

MRT (Mortalidade Relacionada ao Tratamento)

Ph (Cromossomo Philadelphia)

SNC (Sistema Nervoso Central)

SPSS (Statistical Package for Social Sciences)

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

TABLE 1	DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS, GLOBAL SURVIVAL, FREQUENCIES OF RELAPSE, ABANDONMENT AND DEATH OF PATIENTS FROM COHORTS 1980-2004; 2005-2014 PUBLIC AND 2005-2014 PRIVATE.....	38
TABLE 2	CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATED FROM 2005-2014.	38
TABLE 3	SOCIOECONOMIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATED FROM 2005-2014 IN THE PUBLIC SERVICE.....	39
TABLE 4	ANALYSIS OF BIOLOGICAL AND SOCIOECONOMIC VARIABLES AS PREDICTORS OF DEATH DURING INDUCTION IN PATIENTS TREATED FROM 2005-2014 (PUBLIC AND PRIVATE).....	39
TABLE 5	DEATHS DURING INDUCTION BY CAUSE AND PHASE AMONG PATIENTS DIAGNOSED FROM 2005 TO 2014 (PUBLIC AND PRIVATE).	39

CAPÍTULO 3

TABELA 1	DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.	49
TABELA 2	ALTERAÇÕES DA GLICEMIA CAPILAR DURANTE A FASE DE INDUÇÃO DA REMISSÃO (GLICEMIA \geq 200 MG/DL)	51
TABELA 3	ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA INDUÇÃO.....	51
TABELA 4	BIOMARCADORES DE ÓBITO DURANTE AS FASES DE INDUÇÃO DA REMISSÃO E NA PÓS-INDUÇÃO (MAIORES DE 1 ANO).....	52

ANEXO I

TABELA 1	MEDICAMENTOS E DOSES ESPECIFICADAS NO PROTOCOLO GBTLI-99 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DE LLA COM BAIXO RISCO DE RECAÍDA	69
-----------------	---	----

ANEXO II

TABELA 1	MEDICAMENTOS E DOSES ESPECIFICADAS NO PROTOCOLO GBTLI-99 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DE LLA COM ALTO RISCO DE RECAÍDA	71
-----------------	--	----

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 3

FIGURA 1	FLUXOGRAMA DOS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA ELEGÍVEIS E PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	48
FIGURA 2	CURVA DE SOBREVIVÊNCIA EM 60 MESES DOS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.	50

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA	13
1 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA	14
1.1 EPIDEMIOLOGIA	14
1.2 FISIOPATOLOGIA	14
1.3 APRESENTAÇÕES CLÍNICA E DIAGNÓSTICO	15
1.4 TRATAMENTO	16
1.4.1. INDUÇÃO DA REMISSÃO	17
1.4.1.1 GLICOCORTICOIDES	17
1.4.1.2 L-ASPARAGINASE	19
1.4.2 INTENSIFICAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO	20
1.4.3 MANUTENÇÃO	20
1.5 COMPLICAÇÕES	20
1.5.1 INFECÇÕES	21
1.5.2 ALTERAÇÕES METABÓLICAS	23
1.5.2.1 Hiperglicemia	23
1.5.2.2 Hipertrigliceridemia	24
1.5.2.3 Alterações Hepáticas	24
1.6 MORTALIDADE	25
2 JUSTIFICATIVA	27
3 OBJETIVOS	28
3.1 OBJETIVO GERAL	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4 MÉTODO	29
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
 CAPÍTULO 2: SECULAR TRENDS AND PREDICTORS OF MORTALITY IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA FOR CHILDREN OF LOW SOCIOECONOMIC LEVEL IN NORTHEAST BRAZIL	 34
ABSTRACT	36

1	INTRODUCTION.....	36
2	MATERIALS AND METHODS.....	37
3	RESULTS	37
4	DISCUSSION.....	39
	ACKNOWLEDGEMENT	40
	REFERENCES.....	40

CAPÍTULO 3: ALTERAÇÕES DA GLICEMIA, LIPÍDEOS SÉRICOS E TRANSAMINASES HEPÁTICAS E SUA RELAÇÃO COM MORTALIDADE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL.....			42
	RESUMO.....		43
1	INTRODUÇÃO.....		44
2	MÉTODO		46
3	ANÁLISE ESTATÍSTICA		48
4	RESULTADOS.....		48
5	DISCUSSÃO.....		52
	REFERÊNCIAS.....		55
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....			60
REFERÊNCIAS			61
ANEXO I: PROTOCOLO DO GRUPO BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DE LLA DE BAIXO RISCO			68
ANEXO II: PROTOCOLO DO GRUPO BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DE LLA DE ALTO RISCO			70

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, com o avanço do tratamento quimioterápico, a leucemia linfóide aguda (LLA) deixou de ser uma doença mortal e se tornou uma doença curável. As taxas de cura chegam a mais de 80% nos países desenvolvidos. Protocolos com multidrogas são periodicamente atualizados, com o intuito de atingir os menos de 20% que ainda não são curados. No entanto esses resultados são muito diferentes dos encontrados nos países em desenvolvimento, onde vivem a maioria das crianças do mundo, e as taxas de cura ficam em torno de 35%.

Os países em desenvolvimento lidam com um cenário muito diferente e desconhecido para os países desenvolvidos. Os pacientes não conseguem chegar ao serviço de referência para tratamento do câncer por viverem em locais distantes e muitas vezes não terem acesso ao atendimento básico de saúde. Após o diagnóstico, as dificuldades para seguir o tratamento proposto são variadas, e a maioria é relacionada ao nível socioeconômico. A falta de entendimento dos pais em relação ao tempo do tratamento e à necessidade de repetidas internações que afetam toda estrutura familiar costuma ser causa frequente de abandono e recusa ao tratamento nesses locais. Em alguns casos ocorre adesão parcial ao tratamento, com faltas recorrentes, que contribuem para uma recaída precoce.

Utilizar um tratamento proposto por serviços de referência de países desenvolvidos não tem sido simples para as nações em desenvolvimento. A quimioterapia intensiva requer cuidados de suporte adequados, que muitas vezes não se encontram disponíveis. São protocolos caros e complexos, que exigem um grande esforço para serem estabelecidos. Quimioterápicos e antibióticos de amplo espectro e alto custo podem não estar disponíveis em tempo hábil, reduzindo as chances de sucesso do tratamento.

Desenvolver protocolos com menor toxicidade e menor custo, associados ao maior apoio e orientação aos pais das crianças que vivem em países em desenvolvimento, poderia ser o ponto de partida para uma melhor sobrevida para esses pacientes.

CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA

1 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

1.1 Epidemiologia

As leucemias são o principal tipo de neoplasia na infância. Representam 20% dos casos de câncer em pacientes menores que 20 anos. O principal subtipo nesta faixa etária é a leucemia linfóide aguda (LLA), responsável por 75% dos casos das leucemias agudas. (PUI; ROBISON; LOOK, 2008). A leucemia mieloide aguda (LMA) ocorre com maior frequência em adultos (HOWLADER et al., 2013; NORONHA et al., 2011).

A LLA tem seu pico de prevalência entre os 2-5 anos de idade, mais comum em meninos e com uma incidência de aproximadamente 4 em cada 100.000 crianças (QURESHI; HALL, 2013). São diagnosticados cerca de 6000 casos novos/ano no EUA, sendo que 60% ocorrem em menores de 20 anos (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

1.2 Fisiopatologia

Leucemias agudas são definidas como neoplasias do sistema hematopoiético caracterizadas pela expansão desregulada de uma cópia celular anormal no interior da medula óssea, que resulta em acúmulo de células jovens imaturas e perda da capacidade de diferenciação destas em células maduras (BRAND et al., 2009; GABE; ALMEIDA; SIQUEIRA, 2009; LAMEGO et al., 2010). Devido a esta proliferação descontrolada, as células leucêmicas inibem a produção de células sanguíneas normais. Somado ao fato de as células leucêmicas não serem funcionais, os indivíduos afetados sofrem de anemia, distúrbios hemorrágicos e são mais susceptíveis às infecções. As leucemias podem ser classificadas em mieloide ou linfóide, de acordo com a linhagem hematológica das quais se originam (LICÍNIO; SILVA, 2010).

A causa da LLA é multifatorial, provavelmente decorre de uma interação

entre exposições a fatores endógenos, exógenos, genéticos e infecciosos. Algumas síndromes genéticas como Down, Noonan e trissomia do 9 apresentam maior risco de desenvolver a doença (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). A LLA pode ser subclassificada em linhagem B e linhagem T, de acordo com a etapa de maturação do linfócito. A linhagem B ocorre em 80 a 85% dos casos de LLA em crianças e adolescentes, e a linhagem T em cerca de 15%.

Os subgrupos da LLA com piores prognósticos são os da linhagem T, os da linhagem B com rearranjo MLL (gene resultante de translocação 4,11 – 11q23) e o da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que resulta na produção da proteína quimérica BCR-ABL, mais conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph) (DEN BOER et al., 2009; JEHA; PUI, 2009; NORONHA et al., 2011). Existem, também, anormalidades genéticas favoráveis, associadas com precursores B, que envolvem hiperploidia (mais de 50 cromossomos), que provocam maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia, e a fusão TEL-AML1 ou t(12:21), que induz alta sensibilidade à asparaginase (FARIAS; CASTRO, 2004).

Em menores de um ano a leucemia é o segundo câncer mais comum, sendo a LLA a mais frequente, com características clínicas e biológicas distintas e protocolo de tratamento diferenciado (IBAGY et al., 2013).

1.3 Apresentação clínica e diagnóstico

As primeiras manifestações clínicas da LLA podem surgir de forma aguda ou insidiosa sendo, às vezes, indistinguíveis de um processo infeccioso inespecífico ou de uma doença reumatológica (GONZÁLEZ; CASAS; CALEROS, 1999). As crianças com LLA desenvolvem sintomas relacionados com a infiltração de blastos na medula óssea, sistema linfóide, além de locais extramedulares, tais como o sistema nervoso central (SNC). Sintomas constitucionais comuns incluem febre (60%), fadiga (50%), palidez (25%) e perda de peso (26%). Infiltração de células na cavidade medular e periosteio levam frequentemente a dor óssea (23%) e falência da hematopoiese normal. Trombocitopenia com contagem plaquetária inferior a 100.000/mL são vistas em cerca de 75% dos pacientes e em 40% deles a hemoglobina é inferior a 7g/dL (SILVERMAN; SALLAN, 2003).

A avaliação imunofenotípica por citometria de fluxo para definir a linhagem celular é essencial para o diagnóstico, além da identificação morfológica dos linfoblastos por microscopia. A avaliação das anormalidades cromossômicas encontradas na citogenética tem sua importância, principalmente em relação ao prognóstico da doença (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

1.4 Tratamento

O tratamento da LLA deve ser iniciado assim que o diagnóstico é confirmado, com o objetivo de alcançar remissão, com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (HAMERSCHLAK, 2008). Ele é direcionado de acordo com a imunofenotipagem e o risco de recaída. Assim, a LLA de célula B madura é o único subtipo tratado com curto período de intensificação na quimioterapia (PUI; EVANS, 2006). Todos os outros pacientes são tratados de acordo com uma estratégia similar. Esta terapia consiste de quatro fases: indução da remissão, intensificação, consolidação e a fase de manutenção. A terapia direcionada ao SNC também faz parte do protocolo de tratamento (TUCCI; ARICÒ, 2008).

Um aumento significativo nas taxas de cura para crianças com LLA foi visto ao longo das últimas décadas. Atualmente a sobrevida em cinco anos é superior a 80%. Essa evolução surgiu devido aos avanços na compreensão da genética molecular e patogênese da doença, à incorporação da terapia adaptada ao risco e ao advento de novos agentes direcionados (ASSELIN; GAYNON; WHITLOCK, 2013). A duração do tratamento varia entre os centros e os protocolos, mas, em média, dura aproximadamente dois anos e seis meses (CHESSELLS et al., 2003).

O transplante de medula óssea (TMO) é indicado em pacientes com LLA de alto risco na primeira recaída e os que tenham positividade para o cromossomo Philadelphia (YEOH et al., 2013).

Resultados do TMO em LLA mostram sobrevida geral de 43% em três anos, incidência de falha de pega de 7% e mortalidade em torno de 20% (MORANDO et al., 2010).

1.4.1 Indução da remissão

O objetivo da primeira fase do tratamento denominada Indução da remissão (IR) é erradicar mais de 99% da carga de células leucêmicas e restaurar a hematopoiese normal (PUI; EVANS, 2006). A remissão pode ser definida como ausência de doença evidente, que inclui ausência de doença no SNC ou testicular e mielograma com celularidade normal, com menos de 5% de blastos (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005). Essa etapa inclui a presença de glicocorticoide (prednisona ou dexametasona), vincristina e, pelo menos, uma terceira droga (L-asparaginase, antraciclina ou ambas). A dose ideal, melhor horário, tempo de uso e o melhor tipo de corticoide a ser utilizado ainda é tema de vários estudos (RAINER et al., 2009)

A quimioterapia intratecal com metotrexato é padrão para todos os pacientes, pelo menos durante os primeiros seis a 12 meses de tratamento e é responsável por um aumento na sobrevida livre de doença (TUCCI; ARICÒ, 2008). A irradiação do SNC é utilizada em alguns protocolos, mas geralmente é restrita à terapia de alto risco e a pacientes com doença no SNC, devido às significativas sequelas neurotóxicas (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

1.4.1.1 Glicocorticoide (GC)

Os GC são produzidos e secretados pelo córtex adrenal. Eles exercem um papel importante em diversos órgãos e sistemas, participando da regulação fisiológica e da adaptação às situações de estresse, como também modulando a amplitude da resposta imune. O hipotálamo é o responsável pela síntese do hormônio liberador de corticotrofina, o qual estimula a hipófise a secretar o hormônio adrenocoticotrófico (ACTH), que induz a zona fasciculata do córtex adrenal a sintetizar cortisona. Ao longo do dia, dez pulsos de secreção hipofisária de ACTH são liberados. A secreção média diária de cortisona é de 20 a 30 mg (DONATTI et al., 2011; PEREIRA et al., 2007).

Os GC possuem as seguintes funções: a diminuição de moléculas pró-inflamatórias como interleucinas, fatores de adesão, fatores de crescimento,

proteases, dentre outras; a inibição da COX 2; o aumento das anexinas 1 e 2, com subsequente inibição da fosfolipase A, o que reduz a síntese de prostaglandinas e leucotrienos pelo ácido araquidônico; dentre outros efeitos (McNEER; NACHMAN, 2010).

No sistema imunológico os GC produzem neutrofilia, devido à marginação endotelial, aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e diminuição da migração dos vasos para os tecidos. Os eosinófilos e macrófagos diminuem em número e ação. Distúrbios em qualquer nível do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal ou na ação dos GC levam a um desequilíbrio desse sistema e aumento da suscetibilidade a infecções e doenças inflamatórias ou autoimunes, mas, com a interrupção da terapia esses efeitos desaparecem (DONATTI et al., 2011; McNEER; NACHMAN, 2010; PEREIRA et al., 2007).

Os GC foram a primeira classe de droga utilizadas no tratamento da LLA, e até hoje continuam sendo componentes essenciais no tratamento, porém seu uso varia de acordo com o protocolo seguido. São utilizados durante a indução e têm ação antiproliferativa e apoptótica (DONATTI et al., 2011; McNEER; NACHMAN, 2010).

A dexametasona e a prednisona são análogos sintéticos do cortisol, que diferem um do outro em alguns aspectos moleculares. A dexametasona difere da prednisolona – metabólito ativo da prednisona – apenas por um átomo de flúor na posição 9 α no anel B e um grupo metil na posição C 16 do anel D. O flúor 9 α lentifica o metabolismo da dexametasona, aumentando a sua meia-vida. O grupo metil C16 minimiza o efeito de retenção de sódio da dexametasona (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013)

Um estudo randomizado sobre prednisona *versus* dexametasona demonstrou uma sobrevida livre de doença maior em pacientes em uso de dexametasona. A sobrevida global em cinco anos teve resultado similar. Não houve diferença na proporção de remissão medular ao final da fase de IR entre os dois grupos de GC (McNEER; NACHMAN, 2010).

Durante a terapia de IR, a dexametasona é associada a maior toxicidade. Os pacientes que receberam dexametasona durante essa fase apresentaram maior índice de mortalidade (TEUFFEL et al., 2011). Não se sabe ainda a causa exata da

maior toxicidade pela dexametasona (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013; INABA; PUI, 2010)

O uso dos GC causa osteonecrose em alguns pacientes. A patogênese ainda não é bem conhecida, mas inclui aumento da pressão intraóssea secundária a hipertrofia dos adipócitos, estado protrombótico, apoptose de endotélio, osteoblastos e osteoclastos, reparo ósseo comprometido e dano vascular (McNEER; NACHMAN, 2010). A dexametasona aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de osteonecrose, e é mais frequente nas meninas com idade superior a dez anos (HYAKUNA et al., 2014).

1.4.1.2 L-asparaginase

A L-asparaginase é encontrada em bactérias como *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Erwinia chrysantheme* dentre outras, porém, nem todas têm atividade antitumoral. (GUILLEME et al., 2013). Além das formas nativas, existe o PEG-L-asparaginase, que é a L-asparaginase derivada da *E. coli* conjugada com um grupo polietilenoglicol e desenvolvida com o objetivo de melhorar as características farmacocinéticas. Apesar de mesma efetividade e menor toxicidade, o custo do tratamento com o preparado da *Erwinia chrysanthemi* é significativamente superior (ALVES; CHAVES; SOUZA, 2007; PALMA et al., 2013).

Por volta de 1960, a L-asparaginase era inicialmente administrada como agente único no tratamento da LLA e era efetiva na remissão completa em até 60% dos casos. Na década seguinte, alguns estudos demonstraram melhora na sobrevida livre de doença em crianças e adolescentes com LLA quando L-asparaginase era utilizada associada a GC na fase de IR e na fase de consolidação tardia da quimioterapia (KEARNEY et al., 2009).

Embora tenha sido uma das maiores contribuições para a LLA nos últimos 50 anos, seu uso ainda é marcado pelos seus efeitos colaterais, já que a depleção desse aminoácido também se associa a uma menor síntese de proteínas, como albumina, insulina e outras que interferem no processo da coagulação e fibrinólise, o que pode originar trombose, pancreatite ou hiperglicemia. Além disso, por sua

origem bacteriana, existe a desvantagem das reações de hipersensibilidade e da formação de anticorpos (GUILLEME et al., 2013).

1.4.2 Intensificação e consolidação

A terapia de intensificação é iniciada após o final da IR e tem como função a erradicação das células leucêmicas residuais. Altas doses de metotrexate associadas com mercaptopurina fazem parte dessa fase, que tem duração de 20 semanas. O resgate com ácido folínico é necessário após o uso do metotrexate nessa fase, no entanto o uso excessivo pode reduzir a ação da droga e aumentar o risco de recaída. A fase de consolidação é realizada após o término da intensificação e é composta de citarabina, vincristina, L-asparaginase e GC (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

1.4.3 Manutenção

A fase de manutenção caracteriza-se pelo uso semanal do metotrexato e doses diárias de mercaptopurina associado com pulsos de dexametasona e vincristina, a cada oito semanas (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). Muitos pesquisadores defendem que as doses das drogas sejam ajustadas para manter a contagem de leucócitos abaixo de 3.000/L e a contagem de neutrófilos entre 500 e 1.500/L para assegurar dose adequada para controle da doença, durante a fase de manutenção (PUI; EVANS, 2006).

1.5 Complicações

Com o desenvolvimento de regimes mais agressivos de quimioterapia para doenças hematológicas, a sobrevida dos pacientes com leucemias agudas melhorou, chegando a atingir mais de 80% de sobrevida em cinco anos

(LIGHTFOOT et al., 2012). A imunodepressão como consequência da intensificação do tratamento torna os pacientes susceptíveis a infecções (PANCERA et al., 2004).

Nos últimos anos, estudos começaram a demonstrar que alterações metabólicas como a hiperglicemia eram fator de mau prognóstico nas leucemias agudas, aumentando a mortalidade. Outras alterações metabólicas podem ocorrer durante o tratamento e ainda há poucos estudos sobre o impacto das mesmas no prognóstico. A hipertrigliceridemia pode ocorrer em decorrência do uso associado de L-asparaginase e GC (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012). O aumento das enzimas intracelulares hepáticas, alanino aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), no início do tratamento pode levar à necessidade de redução de doses de quimioterápicos, o que pode ter impacto na resposta ao tratamento (SEGAL et al., 2010).

1.5.1 Infecções

Neutropenia é identificada como contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^3/\text{dL}$. Neutropenia grave é definida como contagem de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^3/\text{dL}$ (FREIFELD et al., 2011).

Processo infeccioso pode ocorrer em qualquer fase do tratamento, porém é mais comum durante a IR. Alguns autores relatam que as infecções aparecem com maior frequência no começo do tratamento, antes de o paciente atingir a remissão da doença (AFZAL et al., 2009). Há um maior risco de aparecimento de infecção durante neutropenia grave, na presença de mucosite, com o uso de cateter venoso central e pela imunodeficiência causada pelo tratamento quimioterápico e pela própria doença (AFZAL et al., 2009; CHRISTENSEN et al., 2005; TANAKA et al., 2009). A taxa de mortalidade nos pacientes em tratamento para LLA na fase de IR tem diminuído, mas ainda é de 1 a 3% entre as crianças e de 3 a 11% na população adulta (AFZAL et al., 2009).

A febre pode ser o primeiro e único sinal de infecção. Portanto, todo paciente neutropênico febril deve ser imediatamente avaliado, com uma história detalhada, obtenção de cultura sanguínea e administração antibioticoterapia empírica. Sítios comuns de infecção incluem pele, local de inserção de cateter,

cavidade oral, pulmões, abdome, genitálias e região perianal (KENG; SEKERES, 2013).

Gram negativos são uma categoria de patógenos que mais frequentemente se associam à bacteremia nos neutropênicos febris, sendo *E.coli* o microrganismo mais frequentemente isolado. Dentre os gram positivos, *Staphylococcus aureus* é o mais comum e, entre os fungos, *Candida albicans*. A utilização de antibioticoterapia empírica precoce associada a cuidados de suporte representam as principais medidas na redução da mortalidade desses pacientes (BISWAL; GODNAIK, 2013; KARANWAL et al., 2013).

Para a determinação da escolha da via e duração da antibioticoterapia, deve ser feita avaliação de risco de óbito. Pacientes de baixo risco são aqueles que tiveram neutropenia anterior breve (com menos de sete dias de duração), sem ou com poucas comorbidades, os quais são candidatos a terapia empírica via oral, sendo recomendada a combinação entre ciprofloxacina e amoxilina/clavulonato. São considerados pacientes de alto risco os que apresentam história de neutropenia anterior prolongada (duração maior que sete dias) e com contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1000 células/dL e/ou comorbidade importante. Esses pacientes devem ser internados para antibioticoterapia empírica. Para monoterapia, é recomendado o uso de agentes anti-pseudomonas beta-lactâmicos, como cefepime e os carbapenêmicos. Outros antimicrobianos, como aminoglicosídeos, fluorquinolonas e/ou vancomicina, podem ser adicionados ao regime inicial para o tratamento de complicações, ou nos casos de suspeita de resistência ao tratamento inicial (FREIFELD et al., 2011).

Alguns estudos sugerem a importância da profilaxia com antifúngico e antibiótico para pacientes submetidos à quimioterapia intensiva. O uso de voriconazol associado com ciprofloxacina reduziram as taxas de sepse e infecção fúngica disseminada, quando iniciados em pacientes que vão ser submetidos a tratamento quimioterápico intensivo, e, portanto, sujeitos a períodos de neutropenia prolongada (YEH et al., 2014).

1.5.2 Alterações metabólicas

1.5.2.1 Hiperglicemia

Os GC podem induzir hiperglicemia através dos mecanismos de decréscimo da secreção da insulina, gliconeogênese e diminuição da utilização periférica da glicose. Hiperglicemia tem sido relatada em cerca de 1-2% dos pacientes tratados com L-asparaginase, especialmente quando se utiliza o preparado produzido a partir da *E coli* (ALVES; CHAVES; SOUZA, 2007). L-asparaginase reduz a síntese de insulina através da depleção da asparagina, reduz a secreção de insulina das células β -pancreáticas, interfere negativamente na função do receptor da insulina e causa hiperglucagonemia. O uso concomitante da L-asparaginase e dos glicocorticoides pode produzir sinergicamente hiperglicemia e pancreatite (BAILLARGEON et al., 2005; CLORE; THURBY-HAY, 2009; ULLASTRE; PÉREZ, 2011; PALMA et al., 2013).

A maioria dos episódios de hiperglicemia ocorre durante a terapia de IR, enquanto que nas fases seguintes há um discreto aumento ou os níveis de glicemia permanecem normais (PALMA et al., 2013). Bang et al. (2012), porém, encontraram um nível de glicose mais elevado antes do início do tratamento de manutenção após ser completada a quimioterapia intensiva sequencial, que inclui IR, intensificação e consolidação tardia. O pico de glicemia aleatória diminuiu significativamente em seis a 12 meses após a conclusão do tratamento, retornando para níveis normais.

Parece haver piora no prognóstico da LLA quando se associa hiperglicemia. A detecção e tratamento precoces da hiperglicemia são considerados um passo chave na prevenção de complicações agudas, como o coma hiperosmolar hiperglicêmico e a cetoacidose diabética (CRAIG; HATTERSLEY; DONAGHUE, 2009; ROBERSON et al., 2009).

1.5.2.2 Hipertrigliceridemia

Hipertrigliceridemia transitória é complicação frequentemente associada ao uso de L-asparaginase, especialmente quando combinada ao uso de GC (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012). Salvador et al. (2012) analisaram 122 pacientes pediátricos diagnosticados com LLA e tratados com glicocorticoide e L-asparaginase, com nível de triglicérides normal ou próximo ao nível de normalidade ao diagnóstico, e encontraram 33,6% de pacientes que se apresentaram com hipertrigliceridemia e sem sintomas clínicos durante a terapia de indução.

Na presença de hipertrigliceridemia, os triglicérides são hidrolisados no pâncreas pela enzima pancreática lipase. Os ácidos lipídicos que são assim formados podem causar injúria celular acinar, ativação do tripsinogênio e iniciar uma pancreatite (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012).

Não há um consenso sobre quando ou como se deve iniciar o tratamento para a hipertrigliceridemia nos casos associados ao uso de L-asparaginase. As modalidades de tratamento incluem restrição dietética, uso de fibratos, estatinas, infusão de insulina-glicose, de heparina e plasmaferese. Normalmente, os níveis de triglicérides diminuem significativamente em alguns dias (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012).

1.5.2.3 Alterações hepáticas

As enzimas hepáticas, facilmente mensuráveis, são uma ferramenta de baixo custo para detecção de doença hepática assintomática. No entanto, os níveis superiores normais de ALT e AST na população pediátrica não estão bem estabelecidos e provavelmente estão superestimados, pois derivam de estudos feitos na década de 1980, não tendo sido excluídos do grupo saudável os casos de infecção crônica por vírus C nem de esteatose hepática não alcoólica (KUMAR; AMARAPURKAR; AMARAPURKAR, 2013; PARK et al, 2012).

Segal et al. (2010) relataram enzimas hepáticas alteradas ao diagnóstico em mais de um terço dos pacientes e icterícia em menos de 5%. A presença de hepatite

foi associada ao subtipo células T, contagem de glóbulos brancos e LDH elevados, presença de massa mediastinal, idade avançada ao diagnóstico, sexo feminino, ácido úrico elevado e ausência de hepatoesplenomegalia.

A manifestação hepática mais comumente encontrada ao diagnóstico de LLA na faixa pediátrica é a hepatoesplenomegalia assintomática, relatada em cerca de 68% dos pacientes (FREI et al., 1963; MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2006). Durante o tratamento pode-se encontrar alteração bioquímica hepática, compatível com hepatite, que usualmente reflete lesão hepática secundária a complicações da quimioterapia, como infecção, doença veno-oclusiva ou isquemia (SULKES; COLLINS, 1987; ZIMMERMAN, 1979).

O espectro de envolvimento hepático em crianças portadoras de LLA envolve elevação de enzimas hepáticas sem icterícia, icterícia com disfunção hepática e falência hepática avançada (FELICE et al., 2000; LEVENDOGLU-TUGAL et al., 1999). Em autópsia de 23 pacientes com diagnóstico de leucemia ou linfoma não tratados, a maioria evidenciou infiltração portal e sinusoidal do fígado, com infiltrado leucêmico e graus variáveis de fibrose e esteatose (SCHEIMBERG et al., 1995).

1.6 Mortalidade

O uso de protocolos terapêuticos por grupos cooperativos nas últimas décadas transformou a LLA em uma doença curável, com taxas de cura que chegam próximas a 90% (PUI et al., 2012). No entanto esses resultados não se repetem nos países em desenvolvimento onde a sobrevida livre de eventos é significativamente menor que a dos países em desenvolvimento e tem como principais causas o abandono, as taxas elevadas de recaída e a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT). Em El Salvador a MRT é responsável por 50% das mortes de crianças com LLA (13%) e LMA (37%). Infecções foram a causa mais comum de MRT e 12,3% dos episódios de neutropenia febril resultaram em morte (GAVIDIA et al., 2012).

As infecções são a causa mais importante de morbidade e mortalidade em crianças tratadas para LLA, apesar dos grandes avanços em termos de antibioticoterapia e tratamento de suporte (SONABEND et al., 2009). As taxas de

mortalidade associada à infecção são até 10 vezes maiores em países em desenvolvimento. Fatores relacionados ao nível socioeconômico e infraestrutura reduzida para o atendimento desses pacientes estão entre os muitos problemas que dificultam o tratamento para LLA (CANIZA et al., 2015).

A identificação de problemas e realização de intervenções que possam melhorar esses resultados devem ser o foco de futuros estudos (GUPTA et al., 2011).

2 JUSTIFICATIVA

Protocolos modernos de tratamento de LLA em crianças e adolescentes objetivam atingir altas taxas de cura. Entretanto, o consequente aumento da toxicidade pode resultar em mais mortes, especialmente nas fases iniciais de tratamento, sobretudo em áreas com limitados recursos socioeconômicos.

Identificar fatores (biológicos e socioeconômicos) associados a mortalidade durante a fase inicial do tratamento da LLA, de forma a balisar futuras intervenções que possam reduzir as mortes precoces, é a justificativa deste estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar fatores associados à mortalidade em crianças e adolescentes em tratamento para leucemia linfóide aguda

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a tendência secular da mortalidade de crianças e adolescentes portadoras de leucemia linfóide aguda e sua associação com nível socioeconômico (Capítulo 2).
- Relacionar hiperglicemia e alterações das enzimas hepáticas intracelulares com os óbitos nas fases de indução da remissão e pós-indução (Capítulo 3).

4 MÉTODO

O estudo foi realizado no serviço de Oncologia Pediátrica do Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite, referência do Sistema Único de Saúde e único serviço público para tratamento oncológico pediátrico do estado de Sergipe. Está localizado na capital, Aracaju, e é vinculado ao único hospital geral público do estado.

Foram avaliados pacientes com até 19 anos, cujo diagnóstico de LLA foi confirmado por imunofenotipagem de aspirado de medula óssea, no período de 01 de fevereiro de 2008 até 30 de abril de 2015. O protocolo de quimioterapia utilizado foi o proposto pelo Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI-99), que é o padronizado no Brasil. Tem duração de 2 anos e 6 meses. É composto de quatro fases: indução da remissão (IR), intensificação, re-intensificação e manutenção. A IR compreende os 42 dias iniciais do tratamento e é seguida da intensificação, após recuperação hematológica do paciente e confirmação da remissão medular pelo mielograma. Essa etapa tem 12 semanas de duração, e é seguida pela re-intensificação (12 semanas) e posteriormente pela fase de manutenção (84 semanas) (BRANDALISE et al., 2010).

As três etapas que sucedem a IR foram denominadas, conjuntamente, de “pós-indução”. O protocolo inclui dose elevada de GC (prednisona 40 mg/m²/dia) por 28 dias, durante a IR, com cinco dias adicionais para redução gradativa da dose até a retirada, três ciclos de sete dias durante a fase de consolidação e sete ciclos de sete dias durante a fase de manutenção, resultando em pelo menos 103 dias de GC, o que corresponde a aproximadamente 4g/m² de prednisona ao final do tratamento.

Os pacientes são divididos em dois grupos, conforme critérios clínicos, em baixo risco e alto risco para recaída, os quais são definidos pela idade do paciente, contagem leucocitária ao diagnóstico e imunofenótipo. São critérios independentes para alto risco de recaída: idade igual ou maior que nove anos e/ou contagem de glóbulos brancos igual ou superior a 50000 células/dL de sangue. No grupo de baixo risco estão os pacientes que não apresentam essas características (BRANDALISE et al, 2010). Pacientes em primeira recaída foram tratados com o protocolo BFM-95 e aqueles em segunda recaída, com o protocolo St Jude Total XV (MÖRICKE et al., 2008; PUI et al., 2004).

Todos os pacientes receberam sulfametoxazol e trimetopim para profilaxia para *Pneumocystis jiroveci*.

Foram avaliadas três coortes: uma coorte de pacientes tratados no período de 1980-2004, que foi utilizada como referência histórica pois o tratamento realizado e os cuidados de suporte diferem muito dos utilizados hoje em dia, e duas coortes prospectivas composta de pacientes tratados entre 2005-2015. Os dados da coorte histórica foram obtidos retrospectivamente e o tratamento foi realizado no único serviço de oncologia do estado de Sergipe na época (público). As coortes prospectivas foram denominadas de Coorte 2005-2015 Serviço Público e Coorte 2005-2015 Serviço Privado, de acordo com o local onde foi realizado o tratamento. A coorte do serviço público foi tratada no serviço de oncologia pediátrica referência para o Sistema Único de Saúde (SUS), localizado em um hospital geral, e a coorte do serviço privado foi tratada em uma clínica especializada em oncologia, referência estadual para oncologia pediátrica para o sistema de saúde suplementar.

O tratamento foi realizado pela mesma equipe de oncologistas pediátricos e utilizando os mesmos protocolos. Todos os pacientes após o diagnóstico foram encaminhados para “casas de apoio”, que são ONGs que prestam assistência socioeconômica aos pacientes com auxílio para transporte, alimentação, hospedagem e exames.

No momento da inclusão no estudo foi preenchida uma ficha, da qual constavam dados de identificação, categoria de risco da leucemia, corticoide usado e imunofenotipagem. Durante todo o tratamento foram incluídos dados referentes a ocorrência de quadros infecciosos e recaídas. Os dados demográficos e familiares das coortes prospectivas foram obtidos a partir de entrevista socioeconômica feita rotineiramente com o cuidador principal no início do tratamento. No banco de dados da coorte histórica não constavam dados demográficos e socioeconômicos.

Foram excluídos do estudo os lactentes, por utilizarem protocolo específico de tratamento, pacientes que utilizaram GC oral nos três meses que antecederam o diagnóstico, e aqueles com diagnóstico de diabetes melito.

A renda familiar e escolaridade da mãe ou cuidador principal foram consideradas para a classificação do nível socioeconômico. Considerou-se de baixa renda a família que possuía renda familiar mensal *per capita* de até meio salário mínimo (\$160,00 US) ou renda mensal total de até três salários mínimos (\$960,00

US), conforme definido pelo Decreto No 6135 de 26/06/2007 da Presidência da Republica do Brasil. A escolaridade da mãe ou do cuidador principal foi classificada segundo o total de anos de estudo: menos de oito anos de estudo (incluindo os analfabetos e com ensino fundamental incompleto), e com oito ou mais anos de estudo (indivíduos com ensino fundamental completo, médio ou superior, completo ou não).

As condições de moradia foram avaliadas observando-se a presença ou ausência de água tratada e infraestrutura básica de saneamento e a localização (urbana ou rural).

Denominou-se falha terapêutica: abandono do tratamento, mortalidade relacionado ao tratamento (não relacionado com recaída da doença), doença progressiva ou recaída. Abandono foi definido como recusa do paciente ou de seu cuidador em dar continuidade ao tratamento, ou o não comparecimento às sessões de quimioterapia por período superior a oito semanas. Os casos relacionados ao óbito por toxicidade pela quimioterapia foram subdivididos em três grupos: infecção, hemorragia e síndrome de lise tumoral. A sobrevida global foi avaliada em cinco anos nas três coortes.

Foram coletados exames laboratoriais durante a fase de IR, nos dias de quimioterapia programados: glicemia no primeiro (D1), oitavo (D8), décimo quinto (D15), vigésimo segundo (D22), vigésimo oitavo (D28) e quadragésimo segundo (D42) dias de tratamento; as enzimas hepáticas estudadas foram alanina amino transferase (ALT) e aspartato amino transferase (AST) e os lipídeos séricos foram colesterol total e triglicérides, os quais, juntamente com amilase pancreática sérica, foram avaliados nos primeiro (D1) e no último dia da IR (D42).

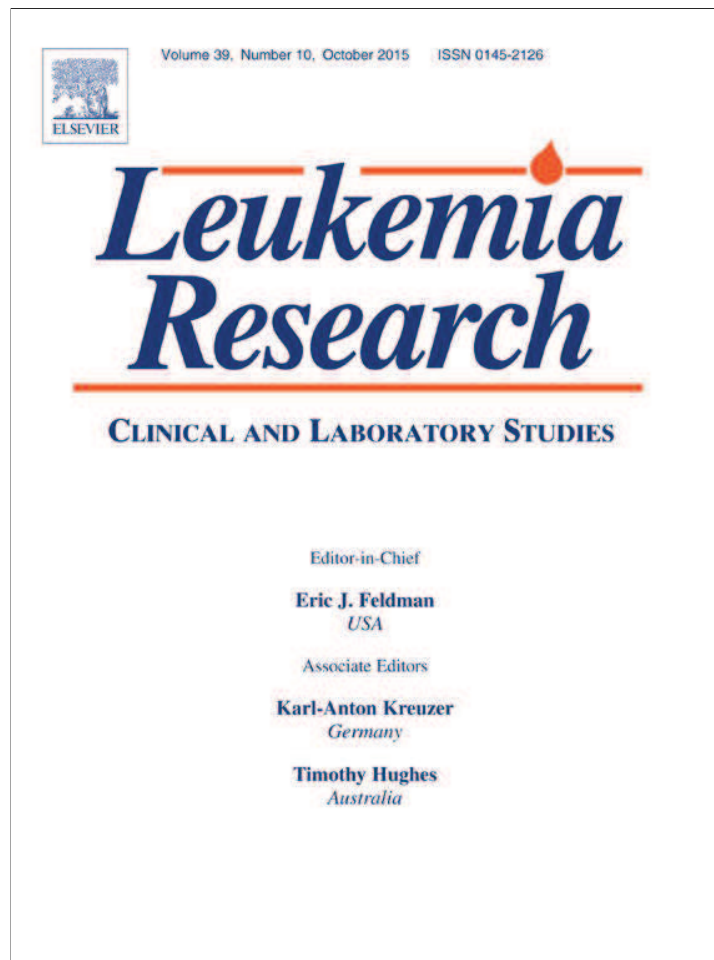
Hiperglicemia foi definida como um ou mais valores de glicemia ≥ 200 mg/dL colhida pelo método capilar e de modo aleatório (ROBERSON et al., 2009). Os níveis de colesterol total e triglicérides foram analisados de acordo com os níveis descritos pela Diretriz Brasileira de Cardiologia (XAVIER et al., 2013). As taxas de ALT, AST e amilase foram consideradas de acordo com os níveis superiores descritos em um estudo de 2013 e 2014 respectivamente. As taxas de AST foram $21,4 \pm 8,7$ e $18,0 \pm 8,8$ UI/L para homens e mulheres respectivamente, as de ALT de $20,5 \pm 11,8$ UI/L e $15,0 \pm 7,8$ UI/L para homens e mulheres respectivamente, e os níveis

de amilase 30-110U/L, para homens e mulheres (KUMAR; AMARAPURKAR; AMARAPURKAR, 2013; QUINTANILLA-FLORES et al., 2014).

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, conforme protocolo CAAE 0017.0.107.000-09. Todos os pacientes maiores que 18 anos e os responsáveis por pacientes menores de idade assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**CAPÍTULO 2- SECULAR TRENDS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
MORTALITY FOR CHILDREN OF LOW SOCIOECONOMIC LEVEL
IN NORTHEAST BRAZIL**



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>

Páginas 37 a 42 removidas devido a direitos de publicação.

Artigo: *Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil*

**CAPÍTULO 3- HIPERGLICEMIA E ALTERAÇÕES DAS ENZIMAS HEPÁTICAS E
SUA RELAÇÃO COM MORTALIDADE DE CRIANÇAS E ADOLES-
CENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM UM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL**

HIPERGLICEMIA E ALTERAÇÕES DAS ENZIMAS HEPÁTICAS E SUA RELAÇÃO COM MORTALIDADE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL

RESUMO

Protocolos terapêuticos multicêntricos baseados em combinações sequenciais de drogas citotóxicas tornaram a leucemia linfóide aguda uma doença curável. No entanto, 10 a 15% dos pacientes evoluem para o óbito por complicações decorrentes do tratamento. As infecções persistem como a principal causa de mortalidade na leucemia linfóide aguda. OBJETIVO: avaliar a ocorrência de alterações da glicemia, lipídeos séricos e transaminases hepáticas em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda na fase de indução da remissão. Ocorrências de hiperglicemia, alterações das transaminases hepáticas e as condições socioeconômicas foram relacionadas com ocorrência de óbito nas fases de indução da remissão e pós-indução. MÉTODO: Foram avaliados pacientes com até 19 anos incompletos, com diagnóstico de leucemia linfóide aguda. Foram coletados exames laboratoriais durante a fase de IR, nos dias de quimioterapia programados: glicemia no primeiro (D1), oitavo (D8), décimo quinto (D15), vigésimo segundo (D22), vigésimo oitavo (D28) e quadragésimo segundo (D42) dias de tratamento; as transaminases hepáticas estudadas foram alanina amino transaminase (ALT) e aspartato amino transaminase (AST) e os lipídeos séricos foram colesterol total e triglicérides, os quais, juntamente com amilase pancreática sérica, foram avaliados nos primeiro (D1) e no último dia da IR (D42). Hiperglicemia foi definida como um ou mais valores de glicemia ≥ 200 mg/dL colhida pelo método capilar e de modo aleatório. Os dados demográficos e familiares foram obtidos a partir de entrevista socioeconômica feita rotineiramente com o cuidador principal no início do tratamento RESULTADO: Foram avaliados 93 pacientes. Infecção foi a principal causa de óbito (64,1%). A sobrevida global em 60 meses foi de 51,1%. Não foi encontrada nenhuma relação significativa entre óbitos na fase de indução da

remissão com presença de hiperglicemia e alterações hepáticas, porém a proporção de óbitos na fase pós-indução foi mais elevada entre os pacientes que apresentaram hiperglicemia na indução da remissão ($p=0,017$). CONCLUSÃO: Os dados obtidos sugerem associação entre HG precoce e óbitos tardios (após a fase de IR), indicando a necessidade de monitorização mais frequente dos níveis de glicemia.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é a neoplasia mais comum da infância. Com a introdução de tratamento quimioterápico intensivo associado à melhoria nos cuidados de suporte, as taxas de cura chegam a aproximadamente 90% nos países desenvolvidos¹. Mas, enquanto a maioria dos pacientes é curada com quimioterapia padrão, 10 a 15% evoluem para o óbito por complicações relacionadas à própria doença ou ao tratamento. A fase inicial do tratamento, denominada de Indução da Remissão (IR), tem uma taxa de mortalidade de 1-2% nos países desenvolvidos². Esses dados não correspondem aos encontrados em países em desenvolvimento, onde os óbitos na IR perfazem 5 a 6%³.

Estudos anteriores relatam que, mesmo quando o tratamento adequado está disponível nesses países, as disparidades socioeconômicas podem levar a maior dificuldade no acesso a serviços médicos adequados, especialmente em áreas rurais, e resultam em taxas de sobrevida reduzidas. Em regiões de baixo nível socioeconômico a distância até o serviço especializado foi um dos fatores que contribuíram para o abandono do tratamento, e a utilização de estratégias para minimizar o problema, como alojamento temporário para a família, impactou positivamente na melhor aderência à terapêutica^{4,5}.

As infecções permanecem como a principal causa de morbidade e mortalidade associada à terapia em crianças com LLA, pois não somente aumentam o risco de morte como também de recaídas, estas devido à interrupção do tratamento durante o quadro infeccioso⁶. Infecções podem ocorrer em qualquer fase do tratamento, porém durante a IR o risco é mais alto e pode ser associado ao uso de cateteres centrais, mucosite e principalmente pela neutropenia grave induzida pelo tratamento e pela própria doença⁷.

Hiperglicemia (HG) foi associada a aumento da mortalidade em pacientes com quadros infecciosos graves, sem história prévia de diabetes^{8, 9}. Resultados similares são encontrados nos pacientes adultos com LLA, nos quais HG é um fator de risco para recidiva precoce e mortalidade elevada¹⁰. O impacto da HG na mortalidade de crianças com LLA ainda não está definido¹¹. Esses pacientes apresentam alto risco para desenvolver HG pelo uso de glicocorticoides (GC) em altas doses, de quimioterápicos como a L- Asparaginase, além do próprio estresse causado pela doença¹².

O desenvolvimento de HG durante o período de IR foi associado ao aumento de complicações infecciosas durante o primeiro ano da terapia¹³. Além das alterações da glicemia, o uso da L-Asparaginase pode levar a complicações como tromboembolismo, alergias e pancreatite grave¹⁴. Anormalidades no perfil lipídico também foram descritas em crianças, sendo a hipertrigliceridemia uma complicação frequentemente associada ao uso da L-Asparaginase ou GC. Estudos demonstraram aumento de 33,6% nos níveis dos triglicerídeos durante a IR. A hipertrigliceridemia costuma ser transitória e reversível após descontinuação de L-Asparaginase e GC, e raramente está associada a outras complicações¹⁵.

Existem relatos de aumento das transaminases hepáticas no início do quadro da LLA, principalmente naquelas com imunofenótipo T ou com contagens elevadas de leucócitos ao diagnóstico^{16,17}. Esses achados são considerados importantes para definição de estratégias de tratamento, especialmente para países em desenvolvimento¹⁸.

O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de alterações da glicemia, lipídeos e transaminases hepáticas em crianças e adolescentes com LLA na fase de IR. Ocorrência de HG, alterações das transaminases hepáticas e as condições socioeconômicas dos pacientes foram relacionadas com ocorrência de óbito nas fases de IR e pós-indução.

MÉTODO

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Todos os pacientes maiores que 18 anos e os responsáveis por pacientes menores de idade assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram avaliados pacientes com até 19 anos incompletos, cujo diagnóstico de LLA foi confirmado por imunofenotipagem de aspirado de medula óssea. O estudo foi realizado no serviço de Oncologia Pediátrica do Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite, referência do Sistema Único de Saúde, e único serviço público para tratamento oncológico pediátrico do estado de Sergipe. Está localizado na capital, Aracaju, e é vinculado ao único hospital geral público do estado.

O protocolo de quimioterapia utilizado foi o proposto pelo Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI-99), que é o padronizado no Brasil. É composto de quatro fases: indução da remissão (IR), intensificação, re-intensificação e manutenção. A IR compreende os 42 dias iniciais do tratamento e é seguida da intensificação, após recuperação hematológica do paciente e confirmação da remissão medular pelo mielograma. Essa etapa tem 12 semanas de duração, e é seguida pela re-intensificação (12 semanas) e posteriormente pela fase de manutenção (84 semanas)¹⁹. As três etapas que sucedem a IR foram denominadas, conjuntamente, de “pós-indução”. O protocolo inclui dose elevada de GC (prednisona 40 mg/m²/dia) por 28 dias, durante a IR, com cinco dias adicionais para redução gradativa da dose até a retirada, três ciclos de sete dias durante a fase de consolidação e sete ciclos de sete dias durante a fase de manutenção, resultando em pelo menos 103 dias de GC, o que corresponde a aproximadamente 4g/m² de prednisona ao final do tratamento¹⁹.

Os pacientes foram estratificados ao diagnóstico em dois grupos: baixo risco e alto risco de recaída. Os pacientes de alto risco para recaída são aqueles com idade igual ou menor que um ano ou igual ou maior que nove anos, ou que apresentam contagem de glóbulos brancos igual ou superior a 50000 células/mm³ ou que possuem imunofenótipo compatível com LLA de células T. No grupo de baixo risco estão os pacientes que não apresentam essas características¹⁹.

Pacientes em primeira recaída foram tratados com o protocolo BFM-95¹⁸ e aqueles em segunda recaída, com o protocolo St Jude Total XV²¹.

Todos os pacientes recebem sulfametoxazol e trimetropim para profilaxia para *Pneumocystis jiroveci*.

A amostra estudada é composta de 112 pacientes diagnosticados no período de 01 de fevereiro de 2008 até 30 de abril de 2015.

Foi preenchida uma ficha no momento da inclusão no estudo, da qual constavam dados de identificação, categoria de risco da leucemia, corticoide usado e imunofenotipagem. Durante todo o tratamento foram incluídos dados referentes a ocorrência de quadros infecciosos e recaídas. Os dados demográficos e familiares foram obtidos a partir de entrevista socioeconômica feita rotineiramente com o cuidador principal no início do tratamento.

Foram coletados exames laboratoriais durante a fase de IR, nos dias de quimioterapia programados: glicemia no primeiro (D1), oitavo (D8), décimo quinto (D15), vigésimo segundo (D22), vigésimo oitavo (D28) e quadragésimo segundo (D42) dias de tratamento; as transaminases hepáticas estudadas foram alanina amino transaminase (ALT) e aspartato amino transaminase (AST) e os lipídeos séricos foram colesterol total e triglicérides, os quais, juntamente com amilase pancreática sérica, foram avaliados nos primeiro (D1) e no último dia da IR (D42).

HG foi definida como um ou mais valores de glicemia ≥ 200 mg/dL colhida pelo método capilar e de modo aleatório¹¹. Os níveis de colesterol total e triglicérides foram analisados de acordo com os níveis descritos pela Diretriz Brasileira de Cardiologia². As taxas de ALT, AST e amilase foram consideradas de acordo com os níveis superiores descritos em um estudo de 2013 e 2014 respectivamente. As taxas de AST foram $21,4 \pm 8,7$ e $18,0 \pm 8,8$ UI/L para homens e mulheres respectivamente, as de ALT de $20,5 \pm 11,8$ UI/L e $15,0 \pm 7,8$ UI/L para homens e mulheres respectivamente, e os níveis de amilase 30-110 UI/L, para homens e mulheres^{23, 24}.

O GC de escolha foi a prednisona (40 mg/m^2) de acordo com o protocolo de tratamento preconizado. No entanto, em alguns casos a prednisona foi substituída

por dexametasona endovenosa devido a impossibilidade da ingestão da prednisona por via oral.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0. As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa e as variáveis contínuas como média e desvio padrão. Os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher foram usados para avaliar associações entre as variáveis categóricas. A sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e foi considerado estatisticamente significativo o $p < 0,05$.

RESULTADOS

A coorte era composta de 111 pacientes. Foram excluídos 17 pacientes: um paciente apresentava idade menor que um ano e, portanto, utilizou protocolo específico de tratamento, e 17 não apresentavam dados disponíveis para serem analisados, por terem ido a óbito antes da coleta dos exames (Figura 1).

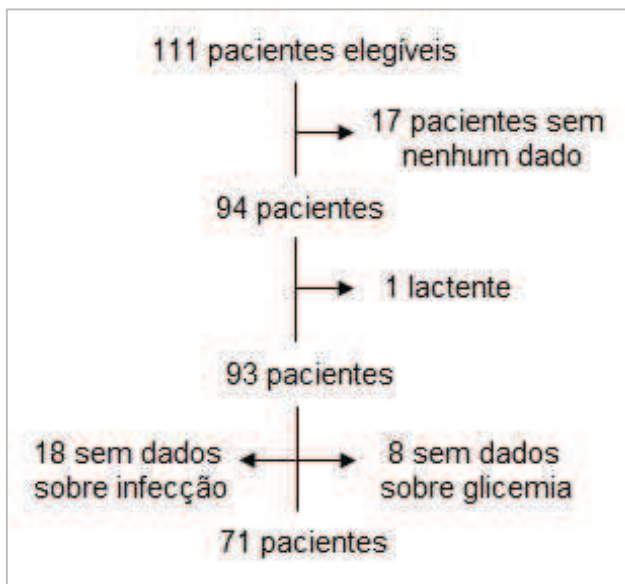


Figura 1. Fluxograma dos pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda elegíveis e participantes do estudo.

Foram avaliados 93 pacientes. A média de idade foi de $8,8 \pm 5,3$ anos. A maior proporção foi de pacientes do sexo masculino, imunofenotipagem tipo B e alto risco para recaída (Tabela1).

Setenta e cinco pacientes tinham dados disponíveis referentes a complicações infecciosas durante o tratamento. Destes, 57,3% apresentaram pelo menos um episódio de infecção durante a IR. O maior índice de mortalidade ocorreu nessa fase (47,4%). Infecção foi a principal causa de óbito (63,2%). A taxa de recaída foi de 16,1% (Tabela1).

Em relação à renda familiar 84,1% dos pacientes eram de baixa renda e 15,9% de média ou alta renda.

Mais da metade dos cuidadores tinham menos de oito anos de estudo (55,4%) e 44,6% tinham oito anos ou mais.

A maioria dos pacientes tinha acesso à água potável (68,4%) e saneamento básico em sua região (66,7%).

Em relação ao numero de membros no domicílio, 58,8% dos pacientes tinham mais de quatro membros e 67,1% moravam na zona urbana.

A sobrevida global em 60 meses foi de 51,7% (Figura 2).

Tabela 1. Descrição das características dos pacientes com Leucemia Linfóide Aguda.

VARIÁVEIS	N (%)
IDADE	
> 1 E < 9 ANOS	51 (54,8)
≥ 9 ANOS	42 (45,2)
SEXO	
FEMINO	42 (45,2)
MASCULINO	51 (54,8)
IMUNOFENOTIPAGEM*	
TIPO B	76 (81,7)
TIPO T	8 (8,6)
RISCO DE RECAÍDA	
ALTO	59 (63,4)
BAIXO	34 (36,6)
INFECÇÃO NA INDUÇÃO**	43 (57,3)
ÓBITOS	38 (40,9)
FASE DO ÓBITO	
INDUÇÃO	18 (47,4)
APÓS INDUÇÃO	20 (52,6)
CAUSA DO ÓBITO	

SEPSE	24 (63,2)
OUTRAS	14 (36,8)
RECAÍDA	15 (16,1)
SOBREVIDA (60 MESES)	51,7
RENDAMENTO FAMILIAR	
BAIXA	69 (84,1)
MÉDIA OU ALTA	13 (15,9)
ESCOLARIDADE DO CUIDADOR PRINCIPAL	
< 8 ANOS	46 (55,4)
≥ 8 ANOS	37 (44,6)
SANEAMENTO BÁSICO	
ACESSO	52 (66,7)
NÃO ACESSO	26 (33,3)
ÁGUA POTÁVEL	
ACESSO	54 (68,4)
NÃO ACESSO	25 (31,6)
Nº DE MEMBROS NA FAMÍLIA	
< 4 MEMBROS	33 (41,2)
≥ 4 MEMBROS	47 (58,8)
LOCALIZAÇÃO	
ÁREA URBANA	57 (67,1)
ÁREA RURAL	28 (32,9)

* Dados disponíveis para 84 pacientes.

** Dados disponíveis para 75 pacientes.

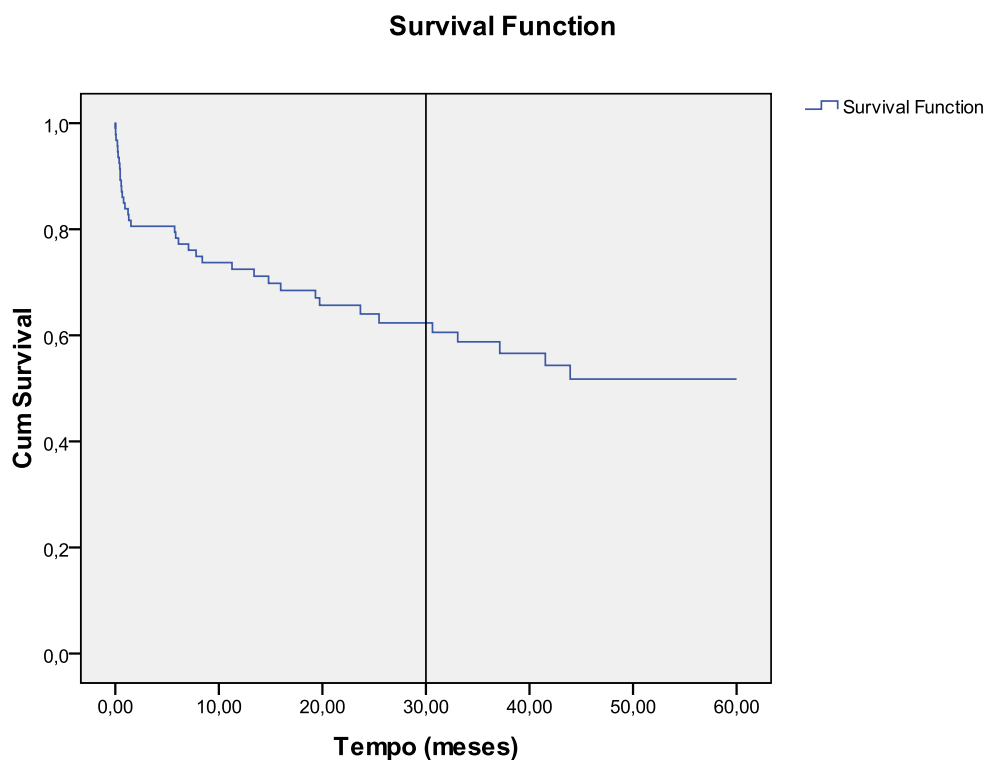


Figura 2. Curva de sobrevida em 60 meses dos pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda.

Foram analisados 85 pacientes para HG, sendo que destes, 19 (22,3%) apresentaram um ou mais episódios de HG durante a IR (Tabela 2).

Tabela 2. Alterações da glicemia capilar durante a fase de indução da remissão (glicemia ≥ 200 mg/dl)*

INDUÇÃO	N	HIPERGLICEMIA (%)
D1 [#]	62	7 (11,3)
D8 ^{##}	45	10 (22,2)
D15 ^{###}	38	6 (15,8)
D21 ^{&}	24	3 (12,5)
D28 ^{&&}	38	1 (2,6)
D42 ^{&&&}	34	1 (2,9)

*19 (22,3%) pacientes tiveram hiperglicemia em uma ou mais aferições durante a fase de indução da remissão.

[#]Primeiro dia de quimioterapia (início da fase de indução da remissão).

^{##}Oitavo dia de quimioterapia.

^{###}Décimo-quinto dia de quimioterapia.

[&]Vigésimo-primeiro dia de quimioterapia.

^{&&}Vigésimo-oitavo dia de quimioterapia.

^{&&&}Quadragésimo segundo dia de quimioterapia (final da fase de indução da remissão).

As alterações hepáticas (ALT e AST) foram observadas no D1 e no D42 da quimioterapia. Níveis de colesterol total, triglicérides e amilase encontravam-se alterados no D1 e no D42 (Tabela 3), porém esses dados não estavam disponíveis para mais da metade dos pacientes.

Tabela 3. Alterações metabólicas na indução.

VARIÁVEL	N	D1 ^{##} (%)	N	D42 ^{&&} (%)
ALT [#]	58	34 (58,6)	30	9 (30,0)
AST ^{&}	58	15 (25,9)	28	9 (32,1)
COLESTEROL TOTAL	16	2 (12,5)	21	2 (9,5)
TRIGLICERÍDEOS	13	7 (53,8)	22	3 (13,6)
AMILASE	18	0 (0,0)	21	4 (19,0)

[#]Aspartato amino-transferase

[&]Alanino amino-transferase

^{##}Primeiro dia de quimioterapia (início da fase de indução da remissão)

^{&&}Quadragésimo segundo dia de quimioterapia (final da fase de indução da remissão)

Dentre os pacientes que apresentaram infecção durante a IR, 33,3% evoluíram para o óbito ($p=0,010$).

Não foi encontrada nenhuma relação significativa entre óbitos na fase de IR e as variáveis socioeconômicas estudadas. Também não houve relação significativa com alterações das enzimas hepáticas ou presença de HG. Porém a proporção de óbitos na fase pós-indução foi mais elevada entre os pacientes que apresentaram HG na IR ($p=0,017$).

Tabela 4. Biomarcadores de óbito durante as fases de indução da remissão e na pós-indução (maiores de 1 ano).

VARIÁVEIS	N	INDUÇÃO	P*	N	PÓS-INDUÇÃO***	P*
IDADE ≥ 9 ANOS	93	9 (21,4)	0,646	75	12 (36,4)	0,092
SEXO	93		0,324	75		0,181
FEMININO		10 (23,8)			6 (18,8)	
MASCULINO		8 (15,7)			14 (32,6)	
IMUNOFENOTIPAGEM TIPO T	84	3 (37,5)	0,096	70	2 (40,0)	0,589**
RISCO DE RECAÍDA	93		0,160	75		0,110
ALTO		4 (11,8)			15 (33,3)	
BAIXO		14 (23,7)			5 (16,7)	
INFECÇÃO NA INDUÇÃO	73	15 (33,3)	0,010	56	8 (26,7)	0,305
HIPERGLICEMIA NA INDUÇÃO	85	3 (15,8)	0,603	68	7 (43,8)	0,017
ALT [#] ELEVADA NO D1 ^{##}	57	7 (21,2)	0,393	47	8 (30,8)	0,851
ALT [#] ELEVADA NO D42 ^{&&}	28	1 (6,7)	-	27	5 (35,7)	0,678**
AST ^{&} ELEVADA NO D1 ^{##}	57	8 (20,0)	0,181	48	10 (31,3)	0,665
AST ^{&} ELEVADA NO D42 ^{&&}	30	1 (10,0)	0,333**	29	5 (55,6)	0,056
BAIXA RENDA FAMILIAR	82	8 (11,6)	0,702	72	17 (27,9)	0,502
ESCOLARIDADE DO CUIDADOR PRINCIPAL < 8 ANOS	83	7 (15,2)	0,556	72	11 (28,2)	0,495
AUSÊNCIA DE SANEAMENTO BÁSICO	78	4 (15,4)	0,632	68	7 (31,8)	0,369
ÁGUA POTÁVEL	79	3 (12,0)	0,905	69	6 (27,3)	0,728
Nº DE MEMBROS NA FAMÍLIA ≥ 4	80	7 (14,9)	0,440	70	10 (25,0)	0,872
LOCALIZAÇÃO RURAL	85	6 (21,4)	0,102	74	8 (36,4)	0,171

*Chi-square Test

**Fisher's Exact Test

*** Foram excluídos os 18 pacientes que foram a óbito na indução

#Aspartato amino-transferase

&Alanino amino-transferase

##Primeiro dia de quimioterapia (início da fase de indução da remissão)

&&Quadragésimo segundo dia de quimioterapia (final da fase de indução da remissão)

DISCUSSÃO

Apesar dos grandes avanços obtidos com a introdução da terapia multiagente para LLA em crianças e adolescente, as taxas de sobrevida nos países em desenvolvimento são significativamente mais baixas que as observadas em países desenvolvidos, as quais chegam próximas a 90%¹. No presente estudo a taxa de sobrevida encontrada foi de 51,7, valor aproximado ao encontrado em Honduras e na maioria dos países em desenvolvimento²⁵. As razões para essa disparidade são variadas, e incluem maior índice de abandono e de recaídas, além de taxas elevadas de mortalidade relacionada ao tratamento (MRT). A MRT pode ser causada por infecção, hemorragias e causas relacionadas a alterações metabólicas entre as quais a síndrome de lise tumoral^{3,4}.

O abandono ou a recusa ao tratamento é a principal causa dos baixos índices de sobrevida na maioria dos países em desenvolvimento⁴. Neste estudo, os óbitos por infecção foram a maior causa do insucesso do tratamento, com predomínio na fase de IR (57,3%), taxa muito elevada mesmo quando comparada com as encontradas nos países em desenvolvimento como El Salvador, onde a mortalidade por infecção atinge 6%³. Esse cenário interfere nos resultados do tratamento da LLA nos países em desenvolvimento. Estudos anteriores descrevem taxas de mortalidade associadas à infecção em até 10 vezes maiores que as encontradas nos países desenvolvidos (1-3%)³¹.

As variáveis clínicas, biológicas, genéticas e moleculares, algumas já reconhecidas como capazes de modificar o prognóstico da LLA, são mais objetivamente quantificáveis, e estão incorporadas aos protocolos de tratamento mais recentes, com o intuito de melhorar os resultados^{27,28}. Essas variáveis são mais bem estudadas em pacientes tratados em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento, dada à importância dos fatores de cunho socioeconômico nesses últimos.

Os fatores sociais, que incluem as precárias condições socioeconômicas, cuidados de suporte inadequados e dificuldade de acesso a serviço médico de referência podem contribuir para desfecho desfavorável, já descrito em outros estudos³². No estudo atual não foi encontrada essa relação. Alguns fatores podem ter dificultado a análise, como o fato da maioria dos pacientes serem de baixa renda e com cuidadores com menos de oito anos de estudo.

Estudos recentes identificaram a HG como fator de risco para pacientes criticamente doentes, inclusive aqueles que não são portadores de *diabetes mellitus*⁸. Resultados semelhantes foram relatados em pacientes adultos com LLA^{28,10}. Porém, a relação da HG com o aumento da mortalidade nos pacientes pediátricos permanece indefinida. Neste estudo observou-se que 22,3% de pacientes que apresentaram um ou mais episódios de HG durante a fase de IR. Não foi encontrada relação entre mortalidade e aumento dos níveis de glicemia nessa fase, apesar do maior índice de óbitos terem sido observados na IR. Esse resultado foi compatível com um estudo anterior que não encontrou relação entre HG e sobrevida e nem entre HG e gravidade dos eventos infecciosos¹¹.

Melhor avaliação do papel da HG nos óbitos na fase de IR se faz necessária, com monitoração mais frequente dos níveis de glicemia durante a IR e sua persistência nas outras fases. Outros autores encontraram HG em mais da metade dos pacientes na fase de IR, com um aumento das complicações infecciosas e piora na sobrevida global^{12,13}. No estudo atual foi observada maior mortalidade no período pós-indução para os pacientes que tiveram HG na fase inicial do tratamento. A medida das concentrações de glicose não foi obtida regularmente depois do período de indução, não sendo possível avaliar a persistência ou recorrência da HG e sua relação com o maior número de óbitos nessa fase. Um estudo mais detalhado com medidas de glicose em todas as fases do tratamento, principalmente nas fases de intensificação e re-intensificação, que é quando se utiliza novamente GC, será necessário para melhor avaliação desses óbitos.

O estudo atual apresentou algumas limitações: as amostras de sangue para avaliação da glicemia foram aleatórias, uma vez que as condições técnicas para determinação da glicemia de jejum não foram atendidas. Além disso, os pacientes recebiam infusão venosa de soro glicosado durante as internações hospitalares na fase de IR. Em alguns momentos as amostras de sangue coletadas foram insuficientes, o que motivou a eventual falta de resultados e consequente número reduzido de dados para análise, especialmente para lipídeos séricos e enzimas pancreáticas.

Os dados obtidos sugerem associação entre HG precoce e óbitos tardios (após a fase de IR), indicando a necessidade de monitorização mais frequente dos níveis de glicemia durante todo o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012; 120(6):1165-1174.
2. Seif AE, Fisher BT, Li Y, et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2014; 61(5):846-852.
3. Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Cancer*. 2011; 117(20): 4788–4795.
4. Mostert S, Sitaresmi MN, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJ. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics*. 2006; 118(6): p. e1600–1606
5. J.S. Slone, C. Chunda-Liyoka, M. Perez, N. Mutalima, R. Newton, et al., Pediatric malignancies, treatment outcomes and abandonment of pediatric cancer treatment in Zambia, *PLoS One* 9 (2) (2014) e89102.
6. Li SD, Chen YB, Li ZG, et al. Infections during induction therapy of protocol CCLG-2008 in childhood acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience with 256 cases in China. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128:472-6.

7. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:1064–1068.
8. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005; 146:30–4.
9. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose Control and Mortality in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2003; 290(15):2041-2047.
10. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate–cytarabine regimen. *Cancer*. 2004; 100:1179–1185.
11. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2009; 23(2):245-250.
12. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J. Pediatr*. 2009; 155:73–78.
13. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51:387-92.

14. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997; 89(6):1886-1895.

15. Salvador C, Meister B, Crazzolara R, Kropshofer G. Management of hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia under persistent therapy with glucocorticoids and L-asparaginase during induction chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer*. 2012; 59: 771.

16. Sharma Poudel B, Karki L. Abnormal hepatic function and splenomegaly on the newly diagnosed acute leukemia patients. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2007; 46:165–9.

17. Segal I, Rassekh SR, Bond MC, Senger C, Schreiber RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2010; 55:434–439.

18. Bothra M, Seth R, Kapil A, Dwivedi SN, Bhatnager S, Xess I. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *Indian J Pediatr*. 2013; 80:297-302.

19. Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, Matsuda EI, Otubo R, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group-protocol ALL-99. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28: 1911.

20. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Helmut G, Martin S, Michael D. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008; 111(9):4477–4489.

21. Pui CH, Relling MV, Sandlund JT, Downing JR, Campana D, et al. (2004a) Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 83: S124 – S126.

22. Xavier H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2013;101(4), S1.

23. Kumar S, Amarapurkar A, Amarapurkar D. Serum aminotransferase levels in healthy population from western India. *Indian J Med Res*, 2013 ;138,(6), 894-9

24. Quintanilla-Flores DL. et al. Acute Pancreatitis and Diabetic Ketoacidosis following L-Asparaginase/Prednisone Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Case Rep Oncol Med*, 2010; 2014

25. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Peña A, Stefan R, et al. (2003) Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource poor countries. *Lancet* 362(9385): 706-708.

26. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *British Journal of Cancer*. 2009; 100(7):1026-1031.

27. Friedmann AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist*. 2000; 5(4):321–328.

28. Ali NA, O'Brien JM, Jr, et al. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer*. 2007; 110(1):96–102.

29. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011; 25:1232–1238.

30. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(11):1096-1106.

31. Caniza MA, Odio C, MukkadaS, GonzalezM, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, Apiwattanakul N, HowardSC, ConterV, BonillaM. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol*. 2015 Jul 27:1-19.

32. R. Gavidia, S.L. Fuentes, R. Vasquez, M. Bonilla, M.C. Ethier, et al., Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador, *PLoS One* 7 (8) (2012) e43639

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sucesso alcançado no tratamento da LLA nos países desenvolvidos não se repete nos países em desenvolvimento, onde vivem 70% das crianças do mundo e ocorre a maioria dos casos da doença. Os serviços públicos especializados no tratamento de pacientes com doenças oncológicas desses países enfrentam problemas específicos, relacionados às limitações financeiras das instituições e ao baixo nível socioeconômico e educacional dos pacientes e de suas famílias. O abandono e a maior mortalidade relacionada ao tratamento estão entre as maiores causas de insucesso de tratamento nesses países.

No estudo atual a maior causa de insucesso do tratamento encontrada foi a mortalidade relacionada ao tratamento, que ocorreu com maior frequência no período da IR. Infecção foi a causa mais frequente de morte na IR.

Na fase de IR os glicocorticoides são utilizados em doses mais elevadas e por período mais prolongado, e estudos anteriores evidenciaram associação entre hiperglicemia e aumento do número de infecções. Não se observou essa associação no estudo atual, mas a presença de hiperglicemia na IR associou-se a mortalidade tardia.

Intervenções na fase de IR, com a finalidade de reduzir as mortes por infecção e intensificar a vigilância ao longo de todo o tratamento aos pacientes que apresentarem episódios de hiperglicemia, parecem ser o ponto de partida para redução da mortalidade relacionada ao tratamento, principal causa de insucesso na população estudada..

REFERÊNCIAS

AFZAL, S. et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28, n. 12, p. 1064-8, Dec. 2009.

ALVES, C.; CHAVES, C.; SOUZA, M. Diabetes melito transitório relacionado à terapia com L-Asparaginase. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 4, p. 635-8, 2007.

ASSELIN, B. L.; GAYNON, P.; WHITLOCK, J. A. Recent advances in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: an expert panel discussion. **Curr. Opin. Oncol.**, v. 25, p. S1-13, Dec. 2013. Supplement 3.

BAILLARGEON, J. et al. Transient hyperglycemia in hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 45, n. 7, p. 960-3, Dec. 2005.

BRANDALISE S. R. et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group—Protocol ALL-99. **J Clin Oncol.**, v. 28, n.11, p. 1911-1918, May 2010.

BRAND, H. et al. Leucemia de células T do adulto. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 375-83, 2009.

BANG, K. W. et al. Evaluation of changes in random blood glucose and body mass index during and after completion of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Korean J. Pediatr.**, v. 55, n. 4, p. 121-7, Apr. 2012.

BISWAL, S.; GODNAIK, C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. **Ecancermedicalscience**, v. 7, p. 310, Apr. 2013

CANIZA, M. A. et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev. Hematol.*, v. 27, p. 1-19, July 2015.

CAZÉ, MO.;BUENO,D; SANTOS, MEF. Estudo Referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev HCPA** v.30(1): 5-12, 2010

CHESELLES, J. M. et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 123, n. 3, p. 396–405, Nov. 2003.

CHRISTENSEN, M. S. et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. **Br. J. Haematol.**, v. 131, n.1, p. 50-8, 2005.

CLORE, J. N.; THURBY-HAY, L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. **Endocr. Pract.**, v. 15, n. 5, p. 469-74, July-Aug. 2009.

CRAIG, M.; HATTERSLEY, A.; DONAGHUE, K. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr. Diabetes**, v. 10, p. 3-12, Sep. 2009. Supplement 12.

BRASIL. [Decreto nº 6135 - Presidência da República](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm) de 26/06/2007. Available:http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm. Accessed 2014.

DEN BOER, M. L. et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. **Lancet Oncol.**, v. 10, n. 2, p. 125-34, Feb. 2009.

DONATTI, T. L. et al. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, p. 4-12, 2011.

ESPARZA, S. D.; SAKAMOTO, K. M. Topics in Pediatric Leukemia - Acute Lymphoblastic Leukemia. **Med. Gen. Med.**, v. 7, n. 1, p. 23, 2005.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 02, p. 91-8, 2004.

FELICE, M. S. et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as acute hepatic failure in childhood. **Leukemia Lymphoma**, v. 38, n. 5-6, p. 633-7, Aug. 2000.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, vol. 52, n. 4, p. e56- e93, 2011.

FREI, E. et al. Renal and hepatic enlargement in acute leukemia. **Cancer**, v. 16, p. 8, 1089-92, Aug.1963.

GABE, C; ALMEIDA, D. R.; SIQUEIRA, L. O. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 2, p. 74-9, 2009.

GAVIDIA, R. et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. **Plos One**, v. 7, n. 8, p. e43639, Aug. 2012.

GONZÁLEZ, E. P.; CASAS, F. V.; CALERO, J. S. Leucemia linfóide aguda: sintomatología de inicio orientativa a su diagnóstico. **Vox Paediatrica**, v. 7, p. 162-5, 1999.

GUILLEME, C. M. et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en pediatría. **Anales de Pediatría**, Barcelona, v. 79, n. 5, p. 329.e1-329.e11, nov. 2013.

GUPTA, S. et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. **Cancer**, v. 117, n. 20, p. 4788-95, Oct. 2011.

HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, vol. 84, n. 4, p. S52-7, ago. 2008. Suplemento 4.

HOWLADER, N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2013. Disponível em <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010>. Acesso em: 30 out. 2014.

HYAKUNA, N. et al. Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the japanese childhood cancer and leukemia study group. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.36, n. 1, p. 22-9, Jan. 2014.

IBAGY, A. et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência. **J. Pediatr., Rio de Janeiro**, v. 89, n. 1, p. 64-9, 2013.

INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1943-55, June 2013.

_____; PUI, C. H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia. **Lancet Oncol.**, v. 11, n. 11, p. 1096-106, Nov. 2010.

JEHA, S.; _____. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v. 23, n. 5, p. 973-90, 2009.

KARANWAL, A. B. et al. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. **Indian J. Med. Paediatr. Oncol.**, v. 34, n. 2, p. 85-8, Apr. 2013.

KEARNEY, L. et al. Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 113, n. 3, p. 646-8, Jan. 2009.

KENG, M. K.; SEKERES, M. A. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. **Curr. Hematol. Malig. Rep.**, v. 8, n. 4, p. 370-8, Dec. 2013.

KUMAR S, AMARAPURKAR A, AMARAPURKAR D. Serum aminotransferase levels in healthy population from western India. **Indian J Med Res.**, v. 138, n. 6, p. 894-9, Dec. 2013.

LAMEGO, R. M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 2, p. 108-15, 2010.

LEVENDOGLU-TUGAL, O. et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as leukemic hepatitis. **Int. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v. 6, p. 89-93, 1999.

LICÍNIO, M. A.; SILVA, M. C. S. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mielóide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 6, p. 476-81, 2010.

LIGHTFOOT, T. J. et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: The impact of social inequality in the United Kingdom. **Eur. J. Cancer**, v. 48, n. 2, p. 263-9, Jan. 2012.

MARGOLIN, J. F.; STEUBER, C. P.; POPLACK, D. G. Acute lymphoblastic leukemia. In: PIZZO, P. A., POPLACK, D. G. (Ed.). **Principles and practice of pediatric oncology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. cap. 3, p. 538-90.

MCNEER, J. L.; NACHMAN, J. B. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. **Br. J. Haematol.**, v. 149, n. 5, p. 638-52, June 2010.

MORANDO, J. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. Experiência de duas instituições brasileiras. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 5, p. 350-7, 2010.

MÖRICKE A. et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. **Blood**, v.111, p. 4477–4489, May. 2008

NORONHA, E. P. et al. Immunophenotypic characterization of acute leukemia at public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 129, no. 6, p. 392-401, Dec. 2011.

PALMA, P. et al. Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa. **Rev. Chil. Pediatr.**, Santiago, v. 84, n. 4, p. 387-95, jul. 2013.

PANCERA, C. F. et al. Sepses grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 439-43, out./dez. 2004.

PARK, S. H. et al. Aminotransferase upper reference limits and the prevalence of elevated in the Korean adolescent population. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 55, n.6, p. 668-72, Dec. 2012.

PEREIRA, A. L. C. et al. Uso sistêmico de corticóides: revisão da literatura. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007.

PUI, C. H. et al. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute. **Ann. Hematol.**, v 83, S 124- S126, 2004.

_____; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 371, n. 9617, p. 1030-43, Mar. 2008.

_____; EVANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 2, p. 166-78, Jan. 2006

_____. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? **Blood**, v. 120, n. 6, p.1165-74, Aug. 2012.

QUINTANILLA-FLORES D. L. et al. Acute Pancreatitis and Diabetic Ketoacidosis following L-Asparaginase/Prednisone Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. **Case Rep Oncol Med.**, v. 2014, Feb. 2010

QURESHI, A. K.; HALL, G. W. Leukaemias: a review. **Paediatrics and Child Health**, v. 23, n. 11, p. 461-6, Nov. 2013.

RAINER, J. et al. Glucocorticoid-regulated microRNAs and mirtrons in acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 4, p. 746-52, 2009.

RAJA, R. A.; SCHMIEGELOW, K.; FRANDSEN, L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. **British Journal of Haematology**, v. 159, n. 1, p. 18-27, Oct. 2012.

ROBERSON et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 2, p. 245-50, Feb. 2009.

SALVADOR, C. et al. Management of hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia under persistent therapy with glucocorticoids and L-Asparaginase during induction chemotherapy. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 59, n. 4, p. 771, Oct. 2012.

SCHEIMBERG, I. B. et al. Pathology of the liver in leukemia and lymphoma. A study of 110 autopsies. **Histopathology**, v. 26, n. 4, p. 311-21, Apr. 1995.

SEGAL, I. et al. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 55, n. 3, p. 434-9, Sept. 2010.

SILVERMAN, L. B.; SALLAN, S. E. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. **Curr. Opin. Hematol.**, v. 10, n. 4, p. 290-6, July 2003.

SONABEND, R. Y. et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. **J Pediatr.**, v. 155, n. 1, p. 73-8, July 2009.

SULKES, A.; COLLINS, J. M. Reappraisal of some dosage adjustment guidelines. **Cancer Treat. Reports**, v. 71, n. 3, p. 229-33, Mar. 1987.

TANAKA, F. et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. **Int. J. Hematol.**, v. 90, n. 3, p. 311-7, Oct. 2009.

TEUFFEL, O. et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. **Leukemia**, v. 25, n. 8, p. 1232-8, Aug. 2011.

TUCCI, F.; ARICÒ, M. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 93, n. 8, p. 1124-8, Aug. 2008.

ULLASTRE I. S.; PÉREZ. P. A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. **Semin. Fund. Esp. Reumatol.**, v. 12, n. 3, p. 83-90, jul-sept. 2011.

XAVIER H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, S1, Oct. 2013

YEOH, A. E. J. et al. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. **Lancet Oncol.**, v.14, p. e508–23, 2013.

YEH, T. C. et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. **Cancer**, v. 120, n. 8, p. 1255-62, Apr. 2014.

ZIMMERMAN, H. J. Hepatotoxic effects of oncotherapeutic agents. In:_____. **The adverse effect of drugs and other chemicals on the liver**. 2nd ed. New York:Lippincott Williams & Wilkins,1999. p. 621–642.

**ANEXO I – Protocolo do Grupo Brasileiro Para
Tratamento de LLA de Baixo Risco**

**LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA –
BAIXO RISCO**

PROTOCOLO DO GRUPO BRASILEIRO (GBTLI LLA – 99)

Tabela 1. Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes de LLA com baixo risco de recaída.

ETAPA (DURAÇÃO)	MEDICAMENTOS (DOSES)	
Indução da remissão (4 semanas)	Prednisona (40 mg/m ² /dia) Vincristina (1,5 mg/m ² /sem) L-asparaginase (5000 UI/m ² /dia) Daunorrubicina (25 mg/m ² /semana) MADIT	
Consolidação da remissão (2 semanas)	Ciclofosfamida (1 g/m ² /dose) Citarabina (75 mg/m ² /dose) 6-Mercaptopurina (50 mg/m ² /dia) MADIT	
Intensificação (8 semanas)	Metotrexato (2 g/m ² /dose) 6-Mercaptopurina (50 mg/m ² /dia) MADIT	
Consolidação tardia (8 semanas)	Dexametasona (6 mg/m ² /dia) Vincristina (1,5 mg/m ² /dose) Doxorrubicina (30 mg/m ² /dose) L-asparaginase (5000 UI/m ² /dose) Ciclofosfamida (1 g/m ² /dose) Tioguanina (60 mg/m ² /dia) MADIT	
Manutenção (1 ano e meio - pacientes são aleatoriamente colocados em um dos grupos)	GRUPO 1	GRUPO 2
	6-Mercaptopurina (50 mg/m ² /dia) + metotrexato (25 mg/m ² /dose) contínuos Pulsos de vincristina (1,5 mg/m ² /dia) + dexametasona (4mg/m ² /dia) MADIT	6-Mercaptopurina (100 mg/m ² /dia) + metotrexato (200 mg/m ²) intermitentes Pulsos de vincristina (1,5mg/m ² /dia) + dexametasona (4mg/m ² /dia) MADIT

GBTLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância;

MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administrada intratecalmente

**ANEXO II – Protocolo do Grupo Brasileiro Para
Tratamento de LLA de Alto Risco**

**LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA –
ALTO RISCO**

PROTOCOLO DO GRUPO BRASILEIRO (GBTLI LLA – 99)

Tabela 1. Medicamentos e doses especificadas no protocolo GBTLI-99 para o tratamento de pacientes de LLA com alto risco de recaída.

ETAPA (DURAÇÃO)	MEDICAMENTOS (DOSES)	
Indução da remissão (4 semanas – pacientes são aleatoriamente colocados em um dos grupos)	GRUPO A Prednisona (40mg/m ² /dia) Vincristina (1,5mg/m ² /sem) L-asparaginase (5000 UI/m ² /dia) Daunorrubicina (25 mg/m ² /dose) MADIT	GRUPO B Prednisona (40 mg/m ² /dia) Vincristina (1,5 mg/m ² /sem) L-asparaginase (5000 UI/m ² /dia) Daunorrubicina (35 mg/m ² /dose) Metotrexato (1 g/m ² /dose) MADIT
Consolidação – Bloco A (1 semana)	Metotrexato (2 g/m ² /dose) Tioguanina (100 mg/m ² /dia) Citarabina (2 g/m ² /dose) Ciclofosfamida (200 mg/m ²) MADIT	
Consolidação – Bloco B (1 semana)	Vincristina (1,5 mg/m ² /dose) Metotrexato (2 g/m ² /dose) 6-Mercaptopurina (150 mg/m ² /dia) Citarabina (2 g/m ² /dose) MADIT	
Intensificação (8 semanas)	Dexametasona (6 mg/m ² /dia) Vincristina (1,5 mg/m ² /dose) Doxorrubicina (30 mg/m ² /dose) L-asparaginase (5000 UI/m ² /dose) Ciclofosfamida (1 g/m ² /dose) Citarabina (75 mg/m ² /dose) Tioguanina (60 mg/m ² /dia) MADIT	
Consolidação – Bloco C (1 semana)	Metotrexato (2 g/m ² /dose) 6-Mercaptopurina (150 mg/m ² /dia) Etopósido (150 mg/m ² /dia) Citarabina (2 g/m ² /dose)	
Consolidação – Bloco D (1 semana)	Ifosfamida (1,8 g/m ² /dia) Etopósido (150 mg/m ² /dia) MADIT	
Consolidação tardia (8 semanas)	Dexametasona (6 mg/m ² /dia) Vincristina (1,5 mg/m ² /dose) Doxorrubicina (30 mg/m ² /dose) L-asparaginase (5000 UI/m ² /dose) Ciclofosfamida (1 g/m ² /dose) Citarabina (75 mg/m ² /dose) Tioguanina (60 mg/m ² /dia) MADIT	
Manutenção (1 ano e meio)	6-Mercaptopurina (50 mg/m ² /dia) + metotrexato (25 mg/m ² /dose) contínuos Pulsos de vincristina (1,5 mg/m ² /sem) + dexametasona (4 mg/m ² /dia) MADIT	

GBTLI = Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância;

MADIT = combinação de metotrexato, citarabina e dexametasona administrada intratecalmente